

# 自下而上的毒性测试

## 筛查胰岛素抵抗相关污染物的建议

受损的胰岛素抵抗（IR）是2型糖尿病的先兆，患病率正在攀升。本期EHP (121-11/12, 2013) 刊登的一篇文章对23例研究进行了回顾，调查污染物暴露对胰岛素抵抗的影响。根据23例研究论文中描述的方法，研究人员针对胰岛素抵抗毒性测试制定了一份四级方案，这份精简方案成为今后胰岛素抵抗污染物的研究起点。

经济合作与发展组织（Organisation for Economic Co-operation and Development）就评估内分泌干扰化学物质提出了一份概念性框架后，研究人员模拟了他们的计划。

“代谢干扰物”会扰乱代谢信号并导致糖尿病、肥胖和其他代谢性疾病，它们被囊入更大的内分泌干扰物家族中。

以上提及的23项研究大多采用了“自上而下”的实验设计，这意味着他们首先在动物整体中探寻结果，而后再评估对较低级别的生物组织的作用——分子、细胞、组织和器官。作者认为有必要进行更多“自下而上”的实验，这些实验着重于胰岛素抵抗产生前的分子状态。一旦研究人员识别出胰岛素抵抗的潜在诱导物，就能评估这些污染物的更深层影响。

一个统一的、自下而上的测试方案能够降低成本、节约时间并减少识别诱导胰岛素抵抗的污染物所需的实验室动物数量。第一作者、比利时安特卫普大学（University of Antwerp）的毒理学家Tine Hectors（她目前是加州大学欧文分校的博士后）表示，“我们需要寻找与胰岛素抵抗相关的分子靶标和细胞状态，并使用这些信息建立一系列的测试，从而有效地筛选成百上千的污染物，而不必牺牲大量的动物。”

该方案的第1级涵盖机理信息，如基因和蛋白表达或者胰岛素信号通路数据。第2级包括组织和细胞测试，如测量细胞中被称为原代脂肪细胞的胰岛素刺激的葡萄糖摄取。第3级是对关键器官进行更深入的研究，如对骨骼肌肉中的胰岛素敏感度进行监测。对污染物的动物整体测试为第4级。

自下而上测试的目标是识别潜在的、值得进行更深入动物实验的代谢干扰物，类似于致癌物和诱变剂筛查。Hectors建议，这种自下而上的筛查方式可以用于识别潜在有害的代谢干扰物，保证监管机构进行进一步的审查。对代谢干扰物分子靶标的分析还可以揭示新的药物靶标来治疗胰岛素抵抗。

Hectors谨慎地表示，污染物诱导的胰岛素抵抗仍然是一个非常新的毒理学领域。她表示，“我们离制定预防和

干预策略还有很远的路。”

未参与该回顾研究、加州大学欧文分校发育和细胞生物学教授Bruce Blumberg表示，“代谢干扰物是一种新兴的概念，正获得越来越多的关注，而且Hectors的论文对于将代谢干扰物与胰岛素抵抗及糖尿病关联起来的科学现状进行了彻底的回顾。”Blumberg认为，Hectors及其同事不仅指出了目前筛查测试方法的优缺点，而且提出了今后能够准确捕捉代谢终点的体外测试方法。

几乎所有的2型糖尿病患者都有胰岛素抵抗。2010年20岁以上的美国居民中约有256万人确诊患有糖尿病或为隐形糖尿病患者，而2007年糖尿病在美国造成的直接或间接成本达到1740亿美元。在全世界范围内，1998至2008年间糖尿病患病率翻了一番。

胰岛素抵抗不仅涉及糖尿病，而且还涉及肥胖、代谢综合征、肝病和心脏病。对胰岛素抵抗相关的分子和细胞事件有更充分的理解，也同样能应用到这些相关疾病中去，或有助于指导卫生和经济政策。

Carol Potera, 定居蒙大拿州, 自1996年起为EHP撰稿。她还为《微生物》(Microbe)、《基因工程快讯》(Genetic Engineering News)以及《美国护理期刊》(American Journal of Nursing)撰稿。

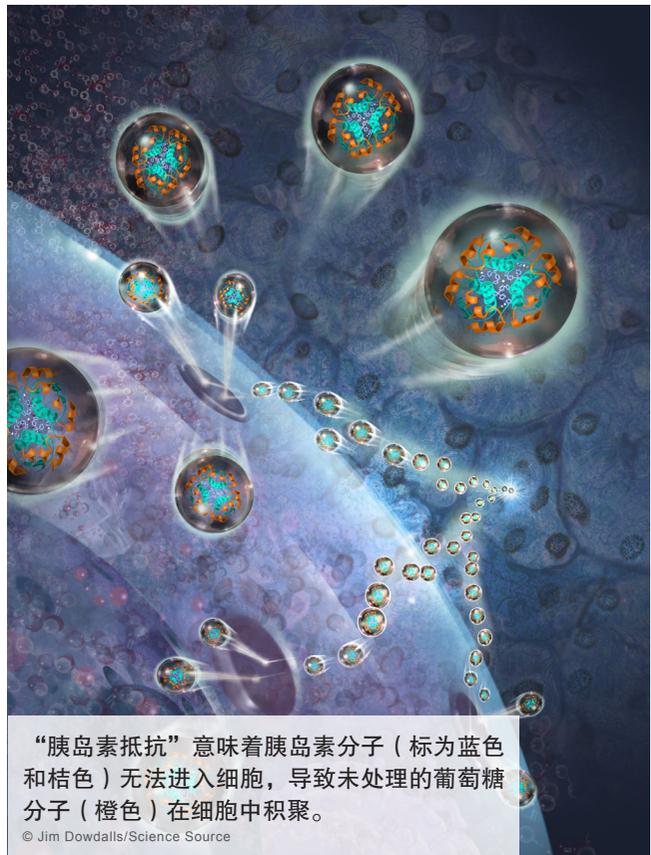
译自EHP 121(11-12):A343 (2013)

翻译: 徐瑾真

\*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-a343>



“胰岛素抵抗”意味着胰岛素分子（标为蓝色和桔色）无法进入细胞，导致未处理的葡萄糖分子（橙色）在细胞中积聚。

© Jim Dowdalls/Science Source